

Les principaux diagnostics différentiels en allergie alimentaire

The principal differential diagnoses in food allergy

E. Beaudouin^{a,*}, J.-M. Renaudin^{a,b}, P. Sergeant^b, M. Morisset^b,
D.-A. Moneret-Vautrin^b, G. Kanny^b

^a Service d'allergologie, centre hospitalier Jean-Monnet, 3, avenue Robert-Schumann, BP 590, 88021 Epinal cedex, France

^b EA 3999 maladies allergiques : diagnostic et thérapeutique, service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, 54000 Nancy, France

Disponible sur Internet le 9 mars 2009

Résumé

Les principaux diagnostics différentiels en allergie alimentaire correspondent à des tableaux cliniques variés (urticaire, anaphylaxie, asthme, troubles digestifs) évocateurs d'allergie alimentaire sans sensibilisation IgE envers l'aliment suspecté. De telles situations résultent soit d'un diagnostic d'élimination soit d'une analyse des éléments déclenchants et circonstanciels qui doivent faire partie intégrante de la démarche diagnostique en cas d'allergie supposée alimentaire. La conduite à tenir et les conseils prodigués au patient ne sont alors que plus appropriés.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Amines biogènes ; Mastocytose ; Scombroidose ; Anisakiase ; Métabisulfites ; Intolérance au lactose ; Maladie cœliaque

Abstract

The principal differential diagnoses in food allergy correspond to the various clinical conditions – urticaria, anaphylaxis, asthma, digestive symptoms – which occur in food allergy but also occur without IgE sensitization to the suspected food. Such situations lead to either a diagnostic elimination diet or to an analysis of the inducing and circumstantial elements, and these must become an integral part of the diagnostic work up when food allergy is suspected. The approach to take and the advice given to the patient are then the most appropriate.
© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Food allergy; Differential diagnosis; Biogenic amines; Mastocytosis; Scombroid poisoning; Anisakis; Metabisulfites; Lactose intolerance; Coeliac disease

1. Introduction

L'allergie alimentaire relève d'un mécanisme immunologique en rapport le plus souvent avec une hypersensibilité immédiate. L'établissement du diagnostic repose sur une démarche rigoureuse avec interrogatoire et examen clinique du patient, pratique de tests cutanés et biologiques voire réalisation d'un test de réintroduction en milieu hospitalier. Dans certains cas, l'allergologue est confronté à des situations cliniques mimant une allergie alimentaire mais qui ne répond pas à un mécanisme immunologique d'hypersensibilité immédiate. Ainsi, les principaux diagnostics différentiels en allergie

alimentaire correspondent à des tableaux cliniques variés (urticaire, anaphylaxie, asthme, troubles digestifs) évocateurs d'allergie alimentaire sans sensibilisation IgE envers l'aliment suspecté. Ayant écarté une authentique allergie alimentaire, le clinicien retiendra un des diagnostics différentiels qui résulte soit d'un diagnostic d'élimination soit d'une analyse des éléments déclenchants et circonstanciels.

2. Urticaire aiguë et/ou récidivante

L'urticaire est aisément reconnue avec une séméiologie faite de plaques papuleuses, mobiles, fugaces et prurigineuses. L'urticaire peut être aiguë ou récidivante voire chronique évoluant depuis plus de six semaines. Cette situation clinique occupe une place importante dans le diagnostic différentiel d'une allergie alimentaire et s'intègre dans le cadre des fausses

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : beaudouin.etienne@wanadoo.fr (E. Beaudouin).

allergies alimentaires ou pseudo-allergies alimentaires décrites pour la première fois il y a plus de 30 ans [1]. Il y a mise en jeu des mêmes médiateurs que dans l'allergie alimentaire mais dont la libération ne relève pas d'une hypersensibilité spécifique. Ainsi, l'apport excessif exogène d'amines biogènes issues de la décarboxylation d'acides aminés comme l'histamine ou la tyramine retiendra notre attention même si d'autres amines biogènes seraient à considérer (putrescine, cadavérine, phényléthylamine). D'autres mécanismes peuvent être envisagés comme, d'une part, une histamino-libération non spécifique par les mastocytes et les polynucléaires basophiles et, d'autre part, une synthèse d'histamine endogène [2].

2.1. Urticaire induite par un apport excessif d'histamine exogène ou par histamino-libération

L'urticaire est liée à l'ingestion d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs. Physiologiquement, l'organisme est protégé vis-à-vis de l'histamine introduite par voie digestive grâce au pouvoir histaminopéxique des sucs digestifs et du glycocalix, à la barrière digestive constituée de l'épithélium et enfin grâce aux enzymes catabolisant l'histamine dont la principale est la diamine oxydase (DAO). L'histamine passée dans la circulation systémique est dégradée par l'histamine méthyltransférase principalement d'origine hépatique [2].

Chez un sujet prédisposé ayant un seuil de tolérance abaissé, l'urticaire peut survenir après ingestion d'aliments naturellement riches en histamine ou secondairement enrichis par un processus de fermentation transformant l'histidine en histamine. L'histamine n'est pas détruite par la cuisson. Les aliments riches en histamine sont : la tomate, les épinards, le foie de porc, le saucisson sec, les poissons comme le thon et le saumon, les conserves d'anchois et de harengs fumés, les fromages fermentés, la choucroute. Inversement, les aliments pauvres en histamine se retrouvent dans les poissons surgelés, les mollusques et crustacés frais, les laits et produits dérivés à l'état frais, jus de fruits, tous les légumes sauf les tomates et les épinards [3].

Les fraises, le chocolat, le blanc d'œuf, les tomates, l'ananas et la papaye sont identifiés comme étant histamino-libérateurs [3].

2.2. Facteurs prédisposants favorisant l'apparition d'une urticaire de mécanisme histaminique

De tels facteurs peuvent être identifiés lors de diverses circonstances comme [2,3] :

- la compétition avec d'autres amines biogènes : d'autres amines biogènes comme la cadavérine et la putrescine présentes dans certains aliments (poissons, vins, gibiers) sont susceptibles de potentialiser l'urticaire par compétition du pouvoir histaminopéxique des sucs intestinaux et de l'activité de la DAO ;
- l'augmentation de la perméabilité digestive : elle est secondaire à la prise d'alcool, d'épices, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ;

- la baisse de l'activité enzymatique de la DAO : la DAO peut être inhibée par certains médicaments comme les curares, les antibiotiques (acide clavulinique, céfuroxime, imipénem, isoniazide, métronidazole, pentamidine), les mucolytiques (ambroxol, acétylcystéine), les antipaludéens (chloroquine, amodiaquine) et les substances comme la dihydralazine, la propafénone, le vérapamil, la dobutamine, l'aminophylline, la salazosulfapyridine [4] ;
- la synthèse endogène d'amines biogènes : l'histamine peut être synthétisée par la flore colique ce d'autant qu'il existe une colopathie de fermentation due à la consommation excessive de féculents (pommes de terre, légumes secs, pain, pâtes et pâtisserie). De plus, les acides organiques libérés par cette flore de fermentation altèrent la perméabilité intestinale ce qui a pour conséquence d'augmenter le passage systémique de l'histamine.

2.3. Urticaire induite par la tyramine

La tyramine est un sympathico-mimétique puissant et peut également stimuler la libération d'autres médiateurs comme l'histamine. La consommation d'aliments riches en tyramine comme le chocolat, les conserves de poissons, le gibier, la levure de bière, le gruyère et le brie peut être responsable d'urticaire, de céphalées [2].

L'établissement du diagnostic d'une pseudo-allergie alimentaire ne repose pas sur des critères absolus mais en revanche résulte de l'élimination d'une allergie et de l'identification des circonstances déchainantes semblables bien souvent récidivantes.

3. Anaphylaxie

L'anaphylaxie peut se définir comme étant une réaction allergique sévère d'installation rapide pouvant causer la mort [5]. Le tableau clinique associe diversement des symptômes cutanés (urticaire, angio-œdème), cardiovasculaires (tachycardie, baisse plus ou moins importante de la tension artérielle), respiratoires (dyspnée, toux, asthme) et digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée). En l'absence de mécanisme immunologique démontré, le diagnostic d'anaphylaxie non allergique est retenu, terme devant être désormais préféré à celui de réaction anaphylactoïde [6].

Devant un tableau d'anaphylaxie supposée alimentaire, trois tableaux cliniques différentiels peuvent être évoqués : les mastocytoses, la scombroidose, l'anisakiase.

3.1. Les mastocytoses

Les mastocytoses regroupent des affections hétérogènes caractérisées par une prolifération et une accumulation de mastocytes dans les différents tissus. C'est une maladie rare souvent non diagnostiquée par méconnaissance. La physiopathologie résulte de mutations ponctuelles du récepteur membranaire du mastocyte (c-kit ou CD 117) à une cytokine *stem cell factor* (CSF) induisant son autoactivation par absence de ligand. Chez l'enfant, les formes sont plutôt cutanées et

d'évolution bénigne et spontanément résolutive à la puberté [7,8].

Les manifestations cliniques reflètent soit l'infiltration tissulaire par les mastocytes (atteinte cutanée avec l'urticaire pigmentaire, atteinte ostéomédullaire, hépatique et digestive) soit la libération paroxystique des médiateurs contenus dans les mastocytes.

Ainsi, le patient peut présenter des « crises » pouvant durer 15 à 30 minutes et marquées par un flush plus ou moins généralisé prurigineux associé éventuellement à une urticaire. Tout un cortège d'autres symptômes peut compléter le tableau clinique : céphalées, tachycardie, précordialgies, impression vertigineuse, dyspnée, bronchospasme, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension plus ou moins intense susceptible de conduire à une syncope voire au décès [7].

Les facteurs déclenchants sont variés et désormais identifiés :

- les expositions à des stimuli : variations thermiques (bains), émotions, exercice physique, piquûre d'insectes ;
- la consommation d'aliments riches en histamine et histamino-libérateurs (cf supra) ;
- la prise de certains médicaments : aspirine, AINS, bêtabloquants, IEC, vancomycine, quinolones, codéine, morphiniques, produits de contraste iodés, certains curares comme l'atracurium et le mivacurium...

Le diagnostic est suspecté devant les circonstances variées des facteurs déclenchants des crises. De plus, le clinicien sera attiré par des lésions cutanées d'urticaire pigmentaire caractérisée par des macules brunâtres, arrondies ou ovalaires, fixes prédominant sur le tronc et qui deviennent prurigineuses et œdémateuses après frottement (signe de Darier). D'autres manifestations cutanées ont été décrites.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une lésion cutanée avec mise en évidence d'une infiltration par des mastocytes. La biopsie sera effectuée de préférence sans anesthésie locale afin de limiter la dégranulation mastocytaire. Le dosage de la tryptase plasmatique en dehors de tout accès paroxystique est élevé ($> 20 \mu\text{g/ml}$) [7].

Dès lors que le diagnostic de mastocytose est confirmé, une prise en charge spécialisée s'impose afin de poursuivre le bilan, d'évaluer et de classer la maladie et de proposer le cas échéant une thérapeutique dont certaines sont en cours d'évaluation.

3.2. *La scombroidose*

Il s'agit d'une intoxication histaminique après consommation d'un poisson dont la chair contient une grande quantité d'histamine obtenue par transformation de l'histidine sous l'effet d'une prolifération bactérienne elle-même secondaire à une rupture de la chaîne du froid. Les poissons concernés peuvent être des poissons scombroides comme le thon ou le maquereau mais également d'autres espèces comme la dorade, l'espadon, la sériole ou la sardine [9,10]...

Les manifestations cliniques qui peuvent toucher plusieurs convives puisqu'il suffit d'un poisson contaminé, sont celles

d'un choc histaminique. Ainsi, dans les quelques minutes voire deux heures après l'ingestion d'un poisson contaminé, surviennent bouffées de chaleur voire flush et urticaire, céphalées, brûlures buccopharyngées, nausées, vomissements, diarrhées et tachycardie. Plus rarement le tableau est plus sévère avec bronchospasme et hypotension. L'évolution est généralement favorable dans les 24 heures soit spontanément soit après un traitement antihistaminique [11].

Le diagnostic est avant tout clinique ; il doit être évoqué dans de telles circonstances et peut être confirmé par le dosage de l'histamine dans le poisson incriminé qui sera alors immédiatement congelé. Ainsi, des concentrations supérieures de 10 à 20 mg/100 g exposent déjà au risque de scombroidose. Inversement, des valeurs inférieures à 5 mg/100 g de poisson sont acceptables pour la FDA [9].

3.3. *L'anisakiase*

L'Anisakis simplex est un nématode responsable d'une parasitose qui infeste fréquemment les poissons de mer (hareng, saumon, maquereau, merlan). L'infection de l'homme se fait par consommation d'une chair de poisson insuffisamment congelée ou cuite et dans certains cas, il y a sensibilisation IgE dépendante. Après nouvelle consommation d'un poisson parasité, le patient va présenter une urticaire et/ou un angio-œdème voire une véritable anaphylaxie. Parmi la population consommant du poisson comme c'est le cas en Espagne ou au Japon, une certaine frange est sensibilisée à *Anisakis* sans pertinence clinique [12].

Le diagnostic est évoqué devant un patient présentant des manifestations cliniques d'hypersensibilité immédiate après consommation de poisson sans qu'il soit retrouvé une allergie au poisson ou une histamino-libération non spécifique.

Le diagnostic repose sur la pratique des *prick-tests* avec l'allergène, par la recherche d'IgE spécifiques circulantes et pour certains auteurs par tests de provocation par ingestion de l'allergène d'*Anisakis* [12].

4. Asthme

Les manifestations respiratoires à type d'asthme peuvent être observées en cas d'intolérance aux métabisulfites, agents antioxydants, très utilisés dans l'industrie alimentaire (E220 à E227) et pharmaceutique. Ils sont présents dans l'alimentation naturellement ou après adjonction ; ainsi des taux plus ou moins élevés de sulfites se retrouvent dans les vins, la bière, le cidre, les pommes de terre épluchées sous vide, la moutarde, les fruits et légumes secs, les poissons et autres produits de la pêche séchés [11,12].

Après ingestion, les métabisulfites libèrent de l'anhydride sulfureux en milieu acide (estomac). Celui-ci inhalé entraîne un réflexe vagal lié à la stimulation des récepteurs épithéliaux provoquant chez certains asthmatiques un bronchospasme immédiat. Un mécanisme IgE dépendant est exceptionnel [13].

Une intolérance aux métabisulfites peut être suspectée devant l'apparition d'un syndrome d'hyperréactivité nasale, d'un larmolement oculaire, d'une toux ou d'une crise d'asthme

apparaissant chez un patient ingérant des boissons riches en sulfites ou des aliments en contenant. Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'un test de réintroduction réaliste en milieu hospitalier [14].

Les métabisulfites relèvent d'un étiquetage obligatoire tant pour les médicaments que pour les aliments.

5. Troubles digestifs

Les troubles digestifs sont rarement isolés en cas d'allergie alimentaire. Face à une allergie alimentaire où le lait et le blé sont suspectés, il convient alors d'écarter respectivement une intolérance au lactose et une maladie cœliaque.

5.1. Intolérance au lactose

Le lactose est le principal glucide contenu dans le lait des mammifères (5 % dans le lait de vache). C'est un disaccharide formé d'un monomère de galactose et d'un monomère de glucose dont l'absorption intestinale nécessite une hydrolyse préalable par une galactosidase (la lactase) présente dans les entérocytes de la bordure en brosse [15,16].

En cas de déficit en lactase, le lactose reste dans la lumière intestinale et en raison de son pouvoir osmotique et de sa métabolisation par les bactéries coliques, l'intolérance au lactose se manifeste cliniquement par des flatulences, des douleurs abdominales, des diarrhées après consommation de lait ou de produits dérivés [15].

Le déficit en lactase peut être secondaire à une pathologie intestinale comme une diarrhée infectieuse virale ou bactérienne, une infection parasitaire, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin... De plus, en cas d'allergie alimentaire, il peut résulter une intolérance secondaire au lactose qu'il convient de ne pas prendre à tort pour une allergie au lait.

Enfin, le déficit en lactase peut être primaire ; en effet après le sevrage vers deux à trois ans, il est observé une diminution de l'activité de la lactase due à une réduction d'expression du gène la codant. Cette situation est la plus fréquemment observée dans le monde de telle sorte que 70 % de la population mondiale présente un déficit en lactase et dépasse même 90 % parmi la population africaine et asiatique. Inversement, l'intolérance au lactose affecte seulement 5 à 10 % de la population européenne car il y a eu une mutation du gène permettant la persistance de l'activité de la lactase [15].

Le diagnostic de l'intolérance au lactose peut être porté grâce au « test de l'hydrogène expiré » qui consiste à mesurer l'hydrogène dans l'air expiré après charge digestive en lactose qui résulte de sa métabolisation par la flore colique. Plus simple, est l'introduction de lait sans lactose bien supportée contrairement à du lait qui en contient.

5.2. Intolérance au gluten

La maladie cœliaque correspondant à une intolérance au gluten responsable d'une atrophie villositaire elle-même à l'origine des symptômes cliniques de la maladie. Les formes cliniques typiques avec diarrhée chronique et conséquences

nutritionnelles ne posent guère de problèmes diagnostiques chez l'enfant et l'adulte. En revanche, les formes atypiques avec constipation ne doivent pas être méconnues tout comme les formes paucisymptomatiques et d'apparition tardive : 25 % des intolérances au gluten sont diagnostiquées après 60 ans. Le diagnostic peut être évoqué devant la positivité des anticorps anti-endomysium et transglutaminase et antigliadine de classe IgA dont la sensibilité et la spécificité sont excellentes à condition qu'il n'y ait pas de régime sans gluten déjà mis en place. Dans un second temps, il est nécessaire d'orienter le patient vers un gastro-entérologue pour la réalisation d'investigations endoscopiques permettant, d'une part, un diagnostic histologique d'atrophie villositaire et, d'autre part, d'écarter d'autres pathologies inflammatoires ou tumorales digestives [17,18].

6. Conclusion

Les situations cliniques à évoquer dans le cadre d'un diagnostic différentiel d'une allergie alimentaire sont variées. Elles doivent être parfaitement connues afin qu'elles puissent faire partie intégrante de la démarche diagnostique en cas d'allergie supposée alimentaire. Ainsi, la conduite à tenir et les conseils prodigués au patient ne sont alors que plus appropriés.

Références

- [1] Moneret-Vautrin DA. Approche diagnostique des accidents histaminiques d'origine alimentaire. *Med Hyg* 1975;33:1124–7.
- [2] Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Pseudo-allergic reactions to food: Non immunological food intolerance. *Rec Adv Clin Nut* eds Schlierf C 1993 Smith Gordon London, 145–51.
- [3] Moneret-Vautrin DA, André CI. Immunopathologie de l'allergie alimentaire et des fausses allergies alimentaires. Paris: Masson; 1983, 266p.
- [4] Sattler J, Hesterberg R, Lorentz W, Schmidt U, Crombach M, Stahlknecht CD. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: Relevance for clinical side effects? *Agents Actions* 1985;16:91–4.
- [5] Sampson HA, Munoz-Furlong AM, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.
- [6] Johanson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockett RF. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of Nomenclature Review Committee of World Allergy Organisation. *Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- [7] Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and no-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:3–12.
- [8] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazalaa JB, Carli P, Lortholary O, Hermine O. Mastocytoses et anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:61–73.
- [9] Guly HR, Grant IC. Case of the month: Lesson of the week: Don't forget scombroid. *Emerg Med J* 2006;23:955–6.
- [10] Lavon O, Lurie Y, Bentur Y. Scombroid fish poisoning in Israel, 2005–2007. *Isr Med Assoc J* 2008;10:789–92.
- [11] Borade PS, Ballary CC, Lee DK. A fishy cause of sudden near fatal hypotension. *Resuscitation* 2007;72:158–60.
- [12] Sastre J, Lluch-Bernal M, Quirce S, Arrieta I, Lahoz C, Del Amo A, et al. A double-blind, placebo-controlled oral challenge study with lyophilized

- larvae and antigen of the fish parasite, *Anisakis simplex*. *Allergy* 2000;55:560–4.
- [13] Maria Y, Vaillant P, Delorme N, Moneret-Vautrin DA. Les accidents graves liés aux métabisulfites. *Rev Med Interne* 1989;10: 36–40.
- [14] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Food and drug additives: Hypersensitivity and intolerance. In: Descotes J, editor. *Human toxicology*. Paris: Elsevier Science; 1996. p. 259–80.
- [15] Ahrens B, Beyer K, Walm U, Niggemann B. Differential diagnosis of food-induced symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:92–6.
- [16] Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1279–86.
- [17] Van Gossum M, Mascart F, Rickaert F, Codden T, Colonius V. Lactose and gluten intolerance: Which to suspect? *Rev Med Brux* 2000;21:A303–8.
- [18] Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008;88: 157–70.